

REC'D 12 NOV 2004

WIPO

PCT

PCT/CZ2004/000067

14.10.2004

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
PLIVA – LACHEMA a.s., Brno, CZ

podal(i) dne 17.10.2003

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2003-2854

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Eva Schneiderová

Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



V Praze 11.2004



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

181829/KB

Způsob přípravy dávkových jednotek pevné lékové formy obsahujících jako účinnou látku sodnou sůl warfarinu

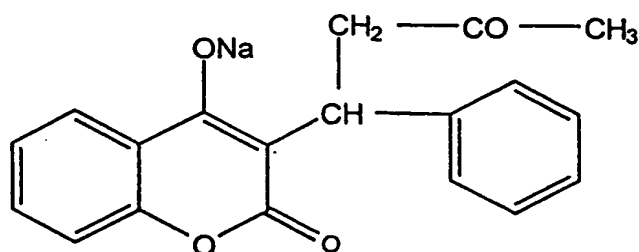
Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy dávkových jednotek pevné lékové formy obsahujících jako účinnou látku sodnou sůl warfarinu v množství 1 až 10 mg a majících vysokou míru obsahové stejnoměrnosti splňující Bergumovo kritérium.

Dosavadní stav techniky

Warfarin je derivátem dikumarolu antagonistou syntézy koagulačních faktorů závislých na vitamínu K (faktory VII, IX, X, XII) a je takto využíván jako antikoagulačně a antitromboticky účinná látka. Studie z poslední doby prokázaly, že podávání warfarinu vede ke statisticky významnému prodloužení doby progresu nádorového onemocnění a k prodloužení doby přežití pacientů s malobuněčným karcinomem plic.

Po perorálním podání je warfarin dobře absorbován gastrointestinálním traktem, přičemž jeho biologická dostupnost činí až 90 %. Maximální plazmatické koncentrace warfarinu je dosaženo 1 až 9 hodin po podání. Vyšší počáteční dávky warfarinu urychlují nástup antikoagulačního účinku, přičemž při dávkách vyšších než asi 0,75 mg/kg se již rychlost nástupu koagulačního účinku nezvyšuje. Warfarin se asi z 97 % váže na plazmatické albuminy. Distribuční objem v případě warfarinu činí asi 0,14 k/kg. Chemicky je sodná sůl warfarinu sodnou solí 3-(α -acetonybenzyl)-4-hydroxykumarinu, mající sumární vzorec $C_{19}H_{15}NaO_4$, relativní molekulovou hmotnost 330,32 a následující strukturní vzorec:



Warfarin se farmakologicky používá ve formě sodné soli nebo ve formě klathrátu sodné soli s isopropanolem, přičemž klathrátová forma se používá pro snadnější krystalizaci warfarinu při jeho syntéze. Z farmakologické hlediska není mezi oběma uvedenými formami rozdíl. Klathrát sodné soli warfarinu i samotná sodná sůl warfarinu je bílým, krystalickým, lehkým práškem, který je hygroskopický, dobře rozpustný ve vodě a 96% ethanolu, rozpustný v acetonu a nerozpustný v dichlormethanu a etheru. Syntéza sodné soli warfarinu a jeho enantiomerů je popsána v patentových dokumentech US 5 686 631 a US 5 856 525. Různé aplikační aspekty podávání sodné soli warfarinu jsou popsány v patentových dokumentech US 6 056 525, PCT/GB00/WO00/43003 a US 6 559 133. V současné době je sodná sůl warfarinu poskytována v tabletách v silách 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg a 10 mg.

Lékové formy s nízkým obsahem účinné látky musí vyhovovat specifickému lékopisnému požadavku na obsahovou stejnoměrnost. Tato obsahová stejnoměrnost je kritickým parametrem lékových forem zejména v případě účinných látek, které vykazují pouze úzký interval mezi jejich účinnou a toxickou dávkou, což je právě případ sodné soli warfarinu. Dodržení obsahové stejnoměrnosti v jednotlivých dávkových jednotkách lékové formy poskytuje jistotu, že pacientovi bude podána pouze účinná a nikoliv toxická dávka účinné látky. Kontrola této obsahové stejnoměrnosti se provádí pomocí Bergumovy metody, přičemž tato metoda v případě splnění Bergumova kritéria RSD v případě vyhodnocení 10 až 150 vzorků z dané šarže lékové formy s 95% pravděpodobností zaručuje, že dávkové jednotky šarže lékové formy, ze které

byly uvedené vzorky odebrány, vyhovují testu obsahové stejnoměrnosti.

Při výrobě dávkových jednotek lékových forem s nízkým obsahem účinné látky je však velmi obtížné dosáhnout přísného limitu obsahové stejnoměrnosti a to zejména v případě, kdy obsah účinné látky v dávkové jednotce nedosahuje ani 1 % z celkové hmotnosti dávkové jednotky. Při výrobě dávkových jednotek s nízkým obsahem účinné látky se používají specifické technologie zahrnující například mísení ve vysokoobrátkových mixérech, společné síťování účinných látek a pomocných látek, dispergační nebo fluidní granulaci a suchou granulaci. Tyto postupy však mnohdy nevedou ke splnění uvedeného limitu obsahové stejnoměrnosti a navíc jsou pracné a zdlouhavé.

Cílem vynálezu je poskytnout jednoduchý způsob získání dávkových jednotek obsahujících jako účinnou látku sodnou sůl warfarinu a majících vysokou míru obsahové stejnoměrnosti.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je takto způsob přípravy dávkových jednotek pevné lékové formy obsahujících jako účinnou látku sodnou sůl warfarinu v množství 1 až 10 mg a majících vysokou míru obsahové stejnoměrnosti splňující Bergumovo kritérium, jehož podstata spočívá v tom, že se vodný roztok sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu, který případně obsahuje v rozpuštěném stavu některou z farmaceuticky přijatelných pomocných látek spolutvořících připravovanou lékovou formu, avšak nikoliv všechny pomocné látky spolutvořící připravovanou pevnou lékovou formu, uvede v požadovaném množství do styku s pevnými částicemi alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky spolutvořící připravovanou pevnou lékovou formu, načež se částice případně vysuší a případně se smísí s požadovaným množstvím pevných částic zbývajících farmaceuticky přijatelných pomocných látek spolutvořících připravovanou



pevnou lékovou formu a získaná partikulární směs se formuluje do dávkových jednotek pevné lékové formy.

Uvedení do styku vodného roztoku sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu s pevnými částicemi alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky se výhodně provede nástřikem tohoto roztoku na tyto pevné částice.

Vodný roztok sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu obsahuje výhodně 1 až 50 % hmotnosti, výhodněji 8 až 35 % hmotnosti, sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu, vztaženo na hmotnost roztoku.

Vodný roztok sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu výhodně obsahuje vedle vody pouze sodnou sůl walfarinu nebo/a její klathrát.

Pevné částice alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky určené k uvedení do styku s vodným roztokem sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu mají výhodně takovou distribuci velikosti částic, že alespoň 90 % těchto částic má velikost vyšší než 40 mikrometrů, nejvýše 10 % těchto částic má velikost vyšší než 250 mikrometrů a 100 % těchto částic má velikost nejvýše rovnou 300 mikrometrům.

Výhodně se použijí farmaceuticky přijatelné pomocné látky zvolené z množiny zahrnující hydrofilní cukr, kterým je zejména sacharóza, sorbitol, manitol nebo laktóza, nativní nebo modifikovaný škrob a celulózu, přičemž se výhodněji použije směs laktózy a mikrokrytalické celulózy ve hmotnostním poměru 10 : 5 až 11 : 5.

Pevné částice alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky určené k uvedení do styku s vodným roztokem sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu výhodně obsahují přísadu pevných částic farmaceuticky přijatelné pomocné látky se specifickým povrchem alespoň rovným $150 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ v množství 0,1 až 2 % hmotnosti, vztaženým na celkovou hmotnost pevných částic alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky a uvedené

přísady určených k uvedení do styku s vodným roztokem sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu, výhodněji přísadu koloidního oxidu křemičitého v množství 0,5 % hmotnosti, vztaženým na celkovou hmotnost pevných částic alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky a uvedené přísady určených k uvedení do styku s vodným roztokem sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu.

Směs pevných, případně vysušených částic, získaná po nástřiku vodného roztoku sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu na pevné částice alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, se výhodně smísí s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou kluznou látkou, jakou je zejména stearát hořečnatý, stearát zinečnatý, stearát hlinitý, koloidní oxid křemičitý, kyselina stearová, stearylfulmaran sodný, polyethylenglykol nebo laurylsíran sodný, použitou v množství 0,1 až 10 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost získané směsi, výhodněji se stearátem hořečnatým použitým v množství 1 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost získané směsi.

Směs pevných, případně vysušených částic, získaná po nástřiku vodného roztoku sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu na pevné částice alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, se výhodně smísí s alespoň jedním farmaceutický přijatelným rozvolňovadlem, jakým je zejména ultraamylopektin, zesítovaná sodná sůl karboxymethylcelulózy nebo zesítovaný polyvinylpyrolidon, použitým v množství 1 až 7 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost získané směsi, výhodněji se zesítovanou sodnou solí karboxymethylcelulózy použitou v množství 2 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost získané směsi.

Výhodně se získaná partikulární směs formuluje do dávkových jednotek pevné lékové formy plněním do tobolek nebo/a sáčků nebo/a lisováním do tablet.

Způsob podle vynálezu představuje zcela unikátní technologii, pomocí které se dosáhne rovnoměrného dispergování farmakologicky účinné látky na povrchu pomocných látek s

definovanou distribucí velikosti částic. V průběhu způsobu přípravy podle vynálezu se povrch nosičových pomocných látek již nemění, to znamená, že nevzniká granulát, a odpadá tak nutnost zdlouhavé přípravy pojiva a rovněž odpadá technologicky náročné vytlačování a zdlouhavé mletí a třídění vzniklého granulátu. Díky tomu, že účinná látka je při způsobu přípravy lékové formy podle vynálezu zcela rozpuštěna ve vodě, je naprosto nepodstatné, zda se k přípravě lékové formy použije samotná sodná sůl warfarinu nebo její klathrát, neboť při rozpuštění účinné látky ve vodě dojde k desintegraci krystalové mřížky a nadbytečný isopropanol se odpaří při sušení nosičové složky s integrovanou účinnou látkou. Při způsobu podle vynálezu je tedy možné použít jak sodnou sůl warfarinu, tak i její klathrát, aniž by se to jakkoliv nepříznivě projevilo v kvalitě výsledné lékové formy. Nastříkování roztoku účinné látky na povrch nosiče tvořeného alespoň jednou pomocnou látkou může být prováděno ve fluidním procesoru v proudu vzduchu nebo může být roztok účinné látky rozprašován na povrch nosiče během mísení v nejrůznějších typech pomaloběžných nebo vysokootáčkových mixérů anebo může být roztok účinné látky rozprašován na povrch nosiče v potahovacím bubnu s následným vysušením. Vzhledem k tomu, že v důsledku rozdílných hustot účinné látky a pomocných látek může při další manipulaci se získanou směsí dojít k odmíchávání účinné látky od nosiče, brání se tomu v rámci vynálezu přísadou pomocné látky s vysokým specifickým povrchem a vysokým elektrostatickým nábojem. Tato pomocná látka se specifickým povrchem alespoň rovným $150 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ a vysokým elektrostatickým nábojem, kterou je výhodně koloidní oxid křemičitý, zabraňuje odmísení účinné látky od nosiče, na kterém je účinkem svého povrchu a elektrostatického náboje fixována. Tato pomocná látka se proto k nosičovým pomocným látkám přidává ještě před nástřikem roztoku účinné látky.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuji

rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

V rámci tohoto příkladu byly vyrobeny tablety o hmotnosti 220 g za použití účinné látky tvořené klathrátem sodné soli warfarinu obsahujícím teoreticky 8,34 % hmotnosti isopropanolu. Tyto tablety mají složení uvedené v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Složka	Síla [mg]				
	1	2	2,5	3	4
Klathrát sodné soli warfarinu	1,09	2,18	2,73	3,27	4,36
Voda	11,15	11,15	11,15	11,15	11,15
Laktóza	144,99	143,46	146,31	142,81	141,67
Avicel	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00
Aerosil	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
Pigment	0,22	0,66	0,26	0,22	0,26
Stearát hořečnatý	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Ac-Di-Sol	4,40	4,40	4,40	4,40	4,40

Tabulka 1 (pokračování)

Složka	Síla [mg]			
	5	6	7,5	10
Klathrát sodné soli warfarinu	5,46	6,55	8,18	10,91
Voda	11,15	17,60	17,60	17,60
Laktóza	140,62	138,43	137,99	135,39
Avicel	66,00	66,00	66,00	66,00
Aerosil	1,10	1,10	1,10	1,10
Pigment	0,22,	1,32	0,13	-
Stearát hořečnatý	2,20	2,20	2,20	2,20
Ac-Di-Sol	4,40	4,40	4,40	4,40

Při výrobě uvedených tablet se odvážené množství klathrátu sodné soli warfarinu rozpustí v uvedeném množství vody. Odvážená laktoza, avicel, aerosil a pigment se smísí v pomaloběžném mísiči, načež se na ně nastříkne roztok získaný rozpuštěním klathrátu sodné soli warfarinu ve vodě. Získaná směs se potom vysuší na vlhkost 2 až 4 % hmotnosti, přidá se k ní stearát hořečnatý a Ac-Di-sol a získaná směs se promísí v pomaloběžném mísiči. Získaná směs se potom lisuje do tablet majících hmotnost 220 mg.

Příklad 2

V rámci tohoto příkladu byla určena obsahová rovnoměrnost u 20 tablet o síle 1 až 10 mg připravených postupem podle příkladu 1. Jedná se o nejnižší a nejvyšší sílu tablet používaných v klinické praxi, což definuje celý rozsah dávkových jednotek používaných v klinické praxi. Získané výsledky, dokládající vysokou míru obsahové rovnoměrnosti tablet vyrobených způsobem podle vynálezu, jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2

	Obsah (limit:95-105%)	Rozmezí (limit:85-115%)	RSD	Limitní RSD podle Berguma
Warfarin 1 mg	102 %	98 - 107 %	2,09 %	3,45 %
Warfarin 10 mg	99,4	97 - 102 %	1,27 %	3,90 %

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy dávkových jednotek pevné lékové formy obsahujících jako účinnou látku sodnou sůl warfarinu v množství 1 až 10 mg a majících vysokou míru obsahové stejnoměrnosti splňující Bergumovo kritérium, v y z n a č e n ý t í m, že se vodný roztok sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu, který případně obsahuje v rozpuštěném stavu některou z farmaceuticky přijatelných pomocných látek spolutvořících připravovanou lékovou formu, avšak nikoliv všechny pomocné látky spolutvořící připravovanou pevnou lékovou formu, uvede v požadovaném množství do styku s pevnými částicemi alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky spolutvořící připravovanou pevnou lékovou formu, načež se částice případně vysuší a případně se smísí s požadovaným množstvím pevných částic zbývajících farmaceuticky přijatelných pomocných látek spolutvořících připravovanou pevnou lékovou formu a získaná partikulární směs se formuluje do dávkových jednotek pevné lékové formy.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se uvedení do styku vodného roztoku sodné soli warfarinu nebo/a jejího klatrátu s pevnými částicemi alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky provede nástřikem tohoto roztoku na tyto pevné částice.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č e n ý t í m, že vodný roztok sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu obsahuje 1 až 50 % hmotnosti, výhodně 8 až 35 % hmotnosti, sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu, vztaženo na hmotnost roztoku.

4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č e n ý t í m, že vodný roztok sodné soli warfarinu nebo/a jejího

klathrátu obsahuje vedle vody pouze sodnou sůl walfarinu nebo/a její klathrát.

5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č e n ý t í m, že pevné částice alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky určené k uvedení do styku s vodným roztokem sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu mají takovou distribuci velikosti částic, že alespoň 90 % těchto částic má velikost vyšší než 40 mikrometrů, nejvýše 10 % těchto částic má velikost vyšší než 250 mikrometrů a 100 % těchto částic má velikost nejvýše rovnou 300 mikrometrům.

6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č e n ý t í m, že se použijí farmaceuticky přijatelné pomocné látky zvolené z množiny zahrnující hydrofilní cukr, kterým je zejména sacharóza, sorbitol, manitol nebo laktóza, nativní nebo modifikovaný škrob a celulózu, přičemž se výhodně použije směs laktózy a mikrokrystalické celulózy ve hmotnostním poměru 10 : 5 až 11 : 5.

7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č e n ý t í m, že pevné částice alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky určené k uvedení do styku s vodným roztokem sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu obsahují přísadu pevných částic farmaceuticky přijatelné pomocné látky se specifickým povrchem alespoň rovným $150 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ v množství 0,1 až 2 % hmotnosti, vztaženým na celkovou hmotnost pevných částic alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky a uvedené přísady určených k uvedení do styku s vodným roztokem sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu, výhodně přísadu koloidního oxidu křemičitého v množství 0,5 % hmotnosti, vztaženým na celkovou hmotnost pevných částic alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky a uvedené přísady určených k uvedení do styku s vodným roztokem sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu.

8. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č e n ý t í m, že směs pevných, případně vysušených částic, získaná po

nástřiku vodného roztoku sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu na pevné částice alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, se smísí s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou kluznou látkou, jakou je zejména stearát hořečnatý, stearát zinečnatý, stearát hlinitý, koloidní oxid křemičitý, kyselina stearová, stearylfumaran sodný, polyethylenglykol nebo laurylsíran sodný, použitou v množství 0,1 až 10 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost získané směsi, výhodně se stearátem hořečnatým použitým v množství 1 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost získané směsi.

9. Způsob podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č e n ý t í m, že směs pevných, případně vysušených částic, získaná po nástřiku vodného roztoku sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu na pevné částice alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, se smísí s alespoň jedním farmaceutický přijatelným rozvolňovadlem, jakým je zejména ultraamylopektin, zesítovaná sodná sůl karboxymethylcelulózy nebo zesítovaný polyvinylpyrolidon, použitým v množství 1 až 7 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost získané směsi, výhodně se zesítovanou sodnou solí karboxymethylcelulózy použitou v množství 2 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost získané směsi.

10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, v y z n a č e n ý t í m, že získaná partikulární směs se formuluje do dávkových jednotek pevné lékové formy plněním do tobolek nebo/a sáčků nebo/a lisováním do tablet.

Zastupuje:

Anotace

Název vynálezu: Způsob přípravy dávkových jednotek pevné lékové formy obsahujících jako účinnou látku sodnou sůl warfarinu

Způsob přípravy dávkových jednotek pevné lékové formy obsahujících jako účinnou látku sodnou sůl warfarinu v množství 1 až 10 mg a majících vysokou míru obsahové stejnoměrnosti splňující Bergumovo kritérium, jehož podstata spočívá v tom, že se vodný roztok sodné soli warfarinu nebo/a jejího klathrátu, který případně obsahuje v rozpuštěném stavu některou z farmaceuticky přijatelných pomocných látek spolutvořících připravovanou lékovou formu, avšak nikoliv všechny pomocné látky spolutvořící připravovanou pevnou lékovou formu, uvede v požadovaném množství do styku s pevnými částicemi alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky spolutvořící připravovanou pevnou lékovou formu, načež se částice případně vysuší a případně se smísí s požadovaným množstvím pevných částic zbývajících farmaceuticky přijatelných pomocných látek spolutvořících připravovanou pevnou lékovou formu a získaná partikulární směs se formuluje do dávkových jednotek pevné lékové formy.

